

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA



SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN ANIMALS

Maria Helena Silvaes Teodoro da Ponte

Orientadores:

Professora Doutora Maria Beatriz da Silva Lima

Professor Doutor Fernando Jorge Ramos

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de doutor no ramo de
Farmácia, na especialidade de Farmacologia e Farmacoterapia

2017

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN ANIMALS

Maria Helena Silveiras Teodoro da Ponte

Orientadores:

Professora Doutora Maria Beatriz da Silva Lima

Professor Doutor Fernando Jorge Ramos

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de doutor no ramo de Farmácia,
na especialidade de Farmacologia e Farmacoterapia

Júri:

Presidente: Doutora Matilde da Luz dos Santos Duque da Fonseca e Castro, Professora Catedrática e Diretora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutora Isabel Vitória Neves Figueiredo Santos Pereira, Professora Auxiliar com Agregação

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;

- Doutor José Artur Osório de Carvalho Paiva, Professor Associado Convidado
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

- Doutora Patrícia Alexandra Curado Quintas Dinis Poeta, Professora Catedrática
Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro;

- Doutora Maria Beatriz da Silva Lima, Professora Catedrática
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Orientadora;

- Doutor Rogério Paulo Pinto de Sá Gaspar, Professor Catedrático
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

2017

DEDICATÓRIA

«E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.»

1 Coríntios 13:2

Texto Bíblico

Graças a Deus.

É Dele que preciso.

E do amor dos meus.

Dos que me acompanham.

E dos que já partiram.

A quem dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

É impossível demonstrarmos o nosso reconhecimento a todos quantos nos ajudam a crescer, dia a pós dia, e tornando ao mesmo tempo os nossos dias, num sítio agradável de se estar. A família, os amigos, os conhecidos e até os desconhecidos, todos contam, à sua maneira e em qualquer momento do caminho, para nos apercebermos que os nossos encontros fazem sempre algum sentido. Alguns, tão especiais quanto os nossos próprios sentidos; são o sentido da nossa vida. É a todos eles que quero dizer o quanto se lhes sou agradecida, por me terem acompanhado, em algum dos meus momentos e muito em especial nestes últimos anos, durante os quais dediquei parte de mim a esta tese.

Quero no entanto endossar o meu mais sentido Obrigada:

À minha Orientadora, Professora Doutora Beatriz Lima, uma força e uma inspiração que me apoiou sempre nas minhas decisões e sobretudo nas minhas indecisões, dando alento, semeando entusiasmo e abrindo o caminho. Um ombro de amparo e um muro de proteção. Dotada de uma energia ímpar e de um conhecimento invejável, foi com muita cumplicidade que o partilhou sempre comigo e com a boa disposição e enorme simpatia de sempre;

Ao meu Coorientador, Professor Doutor Fernando Ramos, dono de uma incrível capacidade de ajuda e de motivação, nas suas palavras de saber e de incentivo. As mesmas que usou para generosamente me amparar, em todas as horas em que me guiou com a afabilidade e tranquilidade de sempre. Com a mesma confiança e simplicidade, que tanto contrasta com o enorme valor que tem. Mais do que um orientador foi um amigo que muito admiro e respeito;

Ao Professor Doutor Rogério Gaspar que me disse um dia, que quando se gosta de aprender, vale a pena aprender mais, sobre o que mais gostamos de saber;

Ao Professor Doutor Nuno Vieira e Brito, que enquanto Diretor-Geral de Veterinária me autorizou a acumular estes estudos com o cargo que desempenhava. A todos os Diretores Gerais que o antecederam e à Professora Doutora Teresa Villa de Brito que o sucedeu, por me terem proporcionado a formação profissional de toda uma vida;

Ao Dr. Eurico Castro Alves, ao Professor Doutor Helder Mota-Filipe e à Dra. Ana Paula Almeida que me proporcionaram, em 2015, uma nova carreira no INFARMED, I.P., onde me fizeram sentir profissionalmente reconhecida e me ofereceram a oportunidade de adquirir conhecimento sobre medicamentos de uso humano;

Ao Presidente da Federação Portuguesa de Associações de Suinicultores, Sr. Vítor Menino, a todos os membros da sua Direção e em particular ao Colega, Dr. António Simões Monteiro, por terem acolhido o meu pedido de cedência dos dados necessários aos trabalhos desenvolvidos no âmbito desta tese e que demonstraram resultados compatíveis com as melhores práticas que prosseguem nas suas explorações suinícolas;

Aos Colegas Médicos Veterinários e outros responsáveis técnicos de agrupamentos de explorações suinícolas, Dra. Isabel Cunha Machado, Dr. Sales Luís, Dr. Pedro Lagoa, Dr. Pedro Lavrador, Eng.º Bruno Mendes, Dr. Nuno Correia, Dr. Ricardo Mesquita, Dr. Pedro Lopes, Sr. Davide Vicente e Dr. José Maria Cardoso, por todo o apoio prestado, com todo o profissionalismo e amizade pessoal, zelando pelos legítimos interesses dos respetivos agrupamentos que dirigem e pela saúde pública que defendem.

À Eng^a Liliana Garcia, responsável pela central de compras de medicamentos veterinários da Socampestre Lda. Pela enorme disponibilidade e prontidão com que sempre atendeu os meus pedidos e as minhas dúvidas, garantindo com todo o seu profissionalismo, a confidencialidade necessária e o rigor imprescindível na informação;

À Professora Doutora Cláudia Furtado, Diretora de Informação e Planeamento Estratégico do INFARMED, I.P., pela colaboração prestada através da cedência de dados de consumos de medicamentos antimicrobianos em seres humanos, com muita simpatia e conhecimento de causa;

À Dra. Anabela Almeida e à Dra. Rita Silva dos Laboratórios Vetdiagnos e Controlvet, respetivamente, pela simpatia e prontidão na cedência de dados de resistência bacteriana que desenvolveram a título particular para os seus clientes e cuja confidencialidade respeitaram;

E aos Professor Doutor Vasco Bonifácio do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa e Professor Doutor Telmo Nunes da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, por terem cedido o seu tempo e o seu precioso conhecimento para a elaboração de artigos que dão suporte a esta tese.

Do coração, quero ainda lembrar aos meus pais, Manuel e Maria José, quem mais venero neste mundo, aos meus sobrinhos Duarte e Madalena, que são a minha alma, à minha irmã, minha metade e ao Rui, a meu lado, que são as pessoas mais importantes da minha vida e que é neles que penso, quando penso no que vale a pena.

ABSTRACT

Objective: The use of antimicrobial medicines is essential for the survival of humans and animals whereas the antimicrobial resistance, as a natural phenomenon, is essential for bacteria to survive too and in consequence, the most prudent use of those substances is definitely a decision factor for both human and veterinary medicine.

The close relationship between human and animal health has been recently recognized as the *one health* perspective, although such concept has in fact been the baseline of the genesis of the veterinary medicine and it is associated to almost every veterinary practice until these days as reflected in all the produced Community legislation for this sector, particularly regarding the veterinary medicines.

There are in fact, much specificity regulating the human health and the animal health sectors, requiring a better knowledge and acquaintance of both regulatory traits to complement each other actions onto the same objective of reducing the use of antimicrobial substances.

Methodologies: For that purpose and simultaneously, available accurate data are necessary regarding antimicrobial consumption and bacterial resistance, using data collection models that may ensure consistency when applied and credibility when interpreted as results. Antimicrobial consumption data collection in the different animal species is a very complex procedure, considering that the antimicrobial massive use is not confined to the animal health care units but to all farms where the veterinary medicines are mainly used as a production factor to obtain healthy animals and safe food from those animals for human consumption, with a degree of quality compatible with the production costs. Otherwise, food would be too scarce and expensive, and the animal diseases could also affect humans.

It is essential that the data collection models to monitor antimicrobial consumption in animals and the resistance detection methodologies are harmonized and may produce accurate results as much as possible, for implementation and/or development of the appropriated veterinary surveillance systems and for the reinforcement of optimized inspections by the competent authorities,

It is significant the harmonization level already achieved by the ESVAC project but the accuracy of the obtained results can however be still improved for the benefit of further research on the antimicrobial resistance epidemiological links and to increase adhesion by the different European Union countries, to greater transparency of the national managements on a subject without borders.

Results: Analysing the ESVAC project for monitoring and surveillance of the antimicrobial consumption in animals by species, it may be concluded that the sales data should not be assumed as national consumptions and data accuracy is on this particular, very important to develop alternative approaches to that proxy, because at this stage, it is already possible to assess antimicrobial consumptions in animals, by species and by life-cycles, supporting the ESVAC's continuity. There is still space for further improvement of the veterinary integrated surveillance systems regarding accuracy and regulatory measures, including those proposed for the revision of the Community legislation on veterinary medicines and on medicated feed that can be facilitators of the ESVAC project's implementation and development. This review should be however extensive to the environment legislation, and regarding the water's Directive in particular, in relation to the antimicrobial contamination, because the role of the environment in antimicrobial resistance is crucial.

Conclusions: Surveillance and management are main steps to develop the adequate strategies against microbial resistance, involving the different areas of knowledge that

are needed to fight it building capacity and defending accuracy based on sound science criteria. Transversality and interconnection between veterinary medicines and medicated feed is essential but standardization and full harmonization is paramount within a Community project such as the ESVAC.

Key-Words: ESVAC; Veterinary antimicrobial medicines; Antimicrobial resistance; Consumption surveillance systems; Medicated feed; One Health.

RESUMO

Objetivos: A resistência aos antimicrobianos é um fenómeno natural, evolutivo e imprescindível à sobrevivência das bactérias, enquanto os medicamentos antimicrobianos são substâncias imprescindíveis à sobrevivência dos homens e dos animais, pelo que o seu uso racional e responsável constitui, desde logo, o principal fator de vantagem e benefício para a medicina humana e para a medicina veterinária. Além disso, os medicamentos antimicrobianos, humanos e veterinários, são medicamentos considerados como sociais porquanto do seu uso individual decorrem impactos inevitáveis na sociedade e são também por este motivo identificados como um património da humanidade, a preservar.

A estreita ligação entre os homens e os animais tem sido desde sempre reconhecida pela medicina veterinária, através dos vários contributos que desenvolve em prole da saúde dos animais e dos seres humanos, destacando-se ainda o papel crucial que desempenha na promoção do bem-estar animal, na proteção dos consumidores garantindo a segurança dos alimentos de origem animal, no regular funcionamento do comércio internacional de animais e de produtos de origem animal e na proteção da saúde pública. Mais recentemente, no contexto de um novo recrudescimento da ameaça microbiana que se traduziu não só pelo aumento da incidência de casos de elevada morbilidade e de mortalidade humana, associados ao fenómeno de resistências aos medicamentos antibióticos, mas também pelo aumento de deteção de bactérias multirresistentes, toda esta problemática foi exacerbada e a questão dos consumos destes medicamentos foi de novo enfatizada, pelo perigo que representa para a sobrevivência de homens e de animais. Embora a identificação de multirresistência venha ocorrendo maioritariamente em ambiente hospitalar e em seres humanos, tornou-se uma vez mais inevitável questionar o papel dos animais na transmissão de bactérias resistentes, por contacto

direto ou através de alimentos, imputando-se como usualmente, a um uso excessivo de medicamentos antimicrobianos em produção pecuária, sem que efetivamente os consumos de antimicrobianos jamais tenham sido quantificados em medicina veterinária de forma harmonizada e com unidades mensuráveis universalmente reconhecidas e como tal, comparáveis. Importa portanto definir o termo excessivo, sendo para isso necessário quantificar e comparar, monitorizando. Importa ainda e sobretudo quantificar quais as classes de antimicrobianos que são efetivamente mais usadas nos animais, considerando que a diferença entre o consumo e o que é consumido de facto, pode ser significativa para a seleção de bactérias resistentes, tendo em conta os diferentes mecanismos de resistência das diferentes classes farmacológicas dessas substâncias.

Assim, a monitorização dos consumos nos animais, tal como nos seres humanos, só pode ser eficiente, se em paralelo se monitorizarem as resistências bacterianas e ainda outros indicadores ambientais num verdadeiro sistema integrado de vigilância veterinária, conforme se pretende demonstrar, face à realidade da produção animal.

Reconhecida a relação indissociável entre a saúde dos animais e dos seres humanos, e a necessidade de em ambos os setores se consumirem medicamentos antimicrobianos, tornou-se necessário delinear estratégias capazes de combater e inverter a tendência crescente do fenómeno das resistências aos antimicrobianos. Aquando da elaboração de qualquer plano de ação nesse sentido, e para surtir o efeito desejado na contenção da emergência de bactérias resistentes, resulta imediatamente óbvio, que quaisquer medidas a serem tomadas, devem abranger, igualmente e simultaneamente tanto o setor humanos como o setor animal, tendo em conta as devidas especificidades mas de uma forma integrada. É nesta perspetiva que surge o novo conceito de *uma só saúde*, embora na verdade o mesmo tenha estado já na génese da medicina veterinária, sendo quase uma inerência de qualquer prática veterinária atual e se reflita como tal, com a devida

proporcionalidade, em toda a legislação que é produzida para o setor, ao nível da União Europeia, incluindo em matéria de medicamentos veterinários.

São no entanto muitas as diferenças que regulam os setores da saúde humana e da saúde animal, sendo importante que uns e outros se conheçam melhor nas suas especificidades regulamentares, para com a máxima racionalidade e responsabilidade, melhor se entrosarem e complementarem, nas ações a serem prosseguidas para o objetivo comum de redução do consumo de medicamentos antimicrobianos. No cumprimento de quaisquer metas, haverá no entanto a ter sempre em linha de conta que o medicamento veterinário é um fator de produção pecuária quando administrado a animais produtores de alimentos para consumo humano, nos quais ao zelar pela saúde animal e pelo controlo das zoonoses, não visa exclusivamente exercer as suas propriedades curativas ou preventivas de doenças em ou dos seus sintomas, ou sequer corrigir ou modificar as suas funções fisiológicas mas sobretudo, garantir a obtenção de alimentos seguros e com qualidade, a partir desses animais tratados, para proteção dos consumidores.

Metodologia: Neste sentido, torna-se necessário dispor de dados fiáveis, humanos e veterinários, sobre os consumos de medicamentos antimicrobianos e de resistência bacteriana, como uma ferramenta de gestão fundamental que permite analisar não só os perigos decorrentes das resistências detetadas e as relações epidemiológicas entre os consumos das várias classes de medicamentos antimicrobianos, como permite igualmente avaliar os efeitos e os resultados das potenciais medidas que vão sendo aplicadas para mitigar o fenómeno. A recolha dos dados necessários reveste-se no entanto de particularidades muito distintas que conferem igualmente dificuldades muito peculiares a esse exercício, desde logo porque os animais, na sua grande maioria, consomem medicamentos antimicrobianos em ambiente não hospitalar mas antes de

produção. Os dados de consumo devem ser recolhidos tanto quanto possível a partir dos locais do próprio consumo, o que no caso dos animais, se traduz por alguns milhares de explorações pecuárias, inviabilizado qualquer abordagem mais simplista para este setor, que além do mais abrange várias espécies animais, também elas muito distintas entre si e com modos muito distintos de produção.

Por esta razão, os medicamentos veterinários, também eles adaptados à especificidade do seu fim, destinam-se muitas vezes a várias espécies animais, para diferentes indicações e mediante diferentes regimes posológicos, complicando desta forma a quantificação de consumos com uma unidade técnica de medida adequada e comparável à adotada para o setor humano, conforme o objetivo do projeto ESVAC (European Surveillance on Veterinary Antimicrobial Consumption).

Os dados de consumos de medicamentos veterinários antimicrobianos devem assim ser recolhidos através de modelos que garantam rigor na sua aplicação e credibilidade na sua interpretação enquanto resultados, considerando que a sua obtenção e cálculo nas diferentes espécies animais é efetivamente um processo complexo.

Porque as resistências aos antimicrobianos são um fenómeno à escala global e porque apenas uma intervenção holística permitirá a taxa de sucesso necessária ao abrandamento dos perigos biológicos que atualmente existem nesta matéria, é fundamental uma complementaridade multidisciplinar na sua análise e investigação assim como a assinatura de acordos políticos entre regiões, países e até continentes que revelem entre si o mesmo empenho na luta contra as resistências aos antimicrobianos. Ficarão certamente excluídas algumas nações onde os medicamentos antimicrobianos não existem sequer para combater as infeções e outras cujas economias se não influenciam facilmente por alianças de saúde pública ou de uma só saúde. Porque não querem ou porque não podem.

A questão do uso de antibióticos nos animais é matéria de saúde pública mas é igualmente agenda de muitas conversações comerciais a nível internacional e que não deve por isso replicar ou banalizar a aplicação de princípios de precaução que à luz dos atuais conhecimentos científicos, possam ser contestáveis. O desenvolvimento científico por seu lado carece igualmente desses mesmos dados com a maior fiabilidade possível.

É fundamental pois, e sobretudo num contexto multinacional, que os modelos para recolha de dados para monitorização dos consumos de antimicrobianos nos animais bem como a metodologia para a deteção de resistências, sejam harmonizados e produzam resultados com o maior rigor possível, para implementação e/ou desenvolvimento de sistemas de vigilância veterinária apropriados e para reforço otimizado das ações de controlo a serem tidas em conta por parte das autoridades competentes, a partir daí.

Resultados: A harmonização já conseguida pelo projeto ESVAC é significativa mas o rigor dos seus resultados pode e deve ainda ser afinado, para benefício da investigação sobre as relações epidemiológicas das resistências aos antimicrobianos para o sucesso das medidas de gestão aplicáveis à sua mitigação e para reforço da adesão política e transparente dos vários países e em particular dos Estados Membros da União Europeia, às estratégias de comunicação, numa matéria que não reconhece fronteiras e aflige qualquer país do mundo, à distância de uma simples viagem.

Conclusão: Analisada a evolução do projeto ESVAC para a monitorização e vigilância dos consumos de antimicrobianos por espécies animais, conclui-se que o espaço para melhorias da sua implementação se prende com aspetos estruturais específicos a considerar no modelo de recolha de dados, relativamente às populações animais em pareço, com aspetos regulamentares que deveriam ser objeto de revisão da legislação comunitária, designadamente sobre medicamentos veterinários e alimentos medicamentosos, atualmente em curso; criando designadamente a obrigatoriedade de

colaboração dos Estados na abordagem concertada da Europa contra as ameaças microbianas e a criação de um mercado único para os medicamentos veterinários; revendo a legislação ambiental, mais diretamente relacionada com a disseminação das resistências aos antimicrobianos, criando também um programa adequado de monitorização de substâncias antimicrobianas na água. Porque o papel do ambiente também é crucial apesar de se encontrar incompreensivelmente negligenciado.

Palavras-Chave: ESVAC; Medicamentos veterinários antimicrobianos; Antibiorresistências; Sistemas de vigilância de consumos; Alimentos medicamentosos, Uma só saúde.

GENERAL INDEX

	Page
Abbreviations Index	xxviii
Figures Index	xxix
Tables Index	xxx
THESIS INTRODUCTION	1
<i>“The Knowledge Era”</i>	
INTRODUCTION	5
PART I – REGULATORY SCOPE OF THE VETERINARY MEDICINES	11
1. HISTORICAL SYNOPSIS OF THE VETERINARY MEDICINES IN PORTUGAL	11
1.1 From History to the Regulatory Framework	12
1.2 The Veterinary Medicines	16
2. THE VETERINARY MEDICINES NATIONAL AND COMMUNITY	21
REGULATION	
2.1 Veterinary Medicines Market and Use – National Regulation	23
2.1.1 Veterinary Antimicrobial Medicines Market	26
2.1.2 Veterinary Antimicrobial Medicines Usage	27
3. THE VETERINARY MEDICINES MARKETING AUTHORISATION	29
3.1 Community Regulation	29
3.1.1 The Availability of veterinary medicines	30
3.2 Veterinary Antimicrobial Medicines Marketing Authorisation Dossier	31
3.2.1 The Efficacy File	32
3.2.2 The Safety File and Residues Testing	36
3.2.2.1 Residue Testing	38
3.2.3 The Quality File	43
3.2.4 The Environmental Assessment Report	44

PART II – USE OF VETERINARY ANTIMICROBIALS	49
1. ANIMAL AND HUMAN SECURITY	51
1.1 Antimicrobial Resistance	55
1.1.1 Regulatory Actions	59
1.1.2 International Actions	61
1.2 Food Safety	64
1.2.1 Foodborne Resistance	64
2. ENVIRONMENTAL EFFECTS	67
3. THE ONE HEALTH PERSPECTIVE	71
3.1 Human and Veterinary Antimicrobial Consumption – A Case Study	74
3.2 Prudent Use of Antimicrobials in Food Producing Animals	80
3.3 One Health	81
 PART III – VETERINARY SURVEILLANCE SYSTEMS	 83
1. NATIONAL PLAN TO REDUCE ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN ANIMALS	85
2. AMR SURVEILLANCE	87
2.1 Detection of Resistance	88
2.2 Resistance Surveillance Systems	91
3. CONSUMPTION SURVEILLANCE SYSTEMS OF ANTIMICROBIAL AGENTS - THE ESVAC PROJECT	97
3.1 Sales Monitoring	98
3.1.1 Sales Monitoring Model	99
3.2 Antimicrobials Consumption Monitoring	100
3.2.1 Data Collection by Animal Species	101
4. TECHNICAL UNITS OF MEASUREMENT AND INDICATORS FOR CONSUMPTION REPORT	105
 THE THESIS OBJECTIVE	 109

CHAPTER I - ANTIMICROBIAL'S SALES MONITORING MODELS	113
Sales of Antibiotics for Veterinary Use in Portugal Between 2006 and 2009	
Abstract	113
1. Introduction	114
2. Materials and Methods	116
2.1. DGAV Model	116
2.2. ESVAC Model	120
3. Results	123
4. Discussion	128
5. Conclusions	131
 CHAPTER II - ANTIMICROBIAL CONSUMPTION BY ANIMAL SPECIES	 133
Antimicrobial Consumption in Swine in Portugal: Estimation of the Population Factor to Monitor Antimicrobial Resistance	
Abstract	133
1. Introduction	134
2. Material and Methods	137
2.1 VAB Data	137
2.2 Swine Population Data	138
2.3 Resistance Data	139
3. Results	141
3.1 The Population Sample	141
3.1.1 Fattening Pigs	142
3.1.2 Piglets	142
3.1.3 Sows	143
3.2- VAB Consumption Data	143
3.3 - Extrapolation to National Swine Consumption	144
4. Discussion	146
5. Conclusions	151

CHAPTER III - FACTORS INFLUENCING ANTIMICROBIAL CONSUMPTION	155
DATA COLLECTION	
Trends in the Consumption of Veterinary Antimicrobial Agents in Pigs	
Abstract	155
1. Introduction	156
2. Antimicrobial Consumption Trends in Pigs	159
3. Discussion	162
4. Conclusion	165
 CHAPTER IV - THE QUALITY OF THE VETERINARY ANTIMICROBIAL	 167
MEDICINES	
Oral Veterinary Formulations Quality Programmes	
Abstract	167
1. Introduction	168
2. The oral Forms of the Veterinary Antimicrobial Medicines	171
3. Quality Controls of the Veterinary Medicines	173
4. Discussion and Conclusions	177
 CHAPTER V - DISCUSSION	 181
CHAPTER VI - CONCLUSIONS	219
REFERENCES	223
ANNEXES	261
1. Ponte, H., Ramos, F. - Legislação de medicamentos veterinários: breve sinopse, 2016.	263
Vol 1-001-366.indd 155-176.	
2. Ponte H, et al. Sales of antibiotics for veterinary use in Portugal between 2006 and	265
2009. Int J Antimicrob Agents (2014)	
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.004.	
3. Helena Ponte, Telmo Nunes, Beatriz Silva-Lima, Fernando Ramos - Antimicrobial	267
consumption in swine in Portugal: estimation of the population factor to monitor	
antimicrobial resistance.	

4. Helena Ponte, Vasco Bonifácio, Beatriz Silva-Lima, Fernando Ramos - Trends in the	269
consumption of veterinary antimicrobial agents in swine.	271
5. Helena Ponte, Beatriz Silva-Lima, Fernando Ramos - Quality Programmes for Oral	
Veterinary Formulations.	

Abbreviations Index

AMR	Antimicrobial Resistance
ATC Vet	Veterinary Classification Anatomic Therapeutic Chemical
DCDvet	Defined Course Dose for Animals
DDD	Defined Daily Doses
DDDvet	Defined Daily Dose for Animals
EC	European Commission
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	European Economic Area
EFSA	European Food and Safety Authority
EFTA	European Free Trade Association
EMA	European Medicines Agency
EP	European Parliament
ESAC-ne	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
EU	European Union
EU-MS	European Union Member States
FVE	Federation of the European Veterinarians
IFAH-Europe	International Federation for Animal Health Europe
MAH	Marketing Authorisation Holder
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MRL	Maximum Residue Limit
MS	Member States
NCA	National Competent Authority
OIE	World Organization for Animal Health
SPC	Summary of the Product Characteristics
WHO	World Health Organization

Figures Index

Nº	Description	Page
1	Organics of the Portuguese national competent authority for the veterinary medicines	21
2	Normalised veterinary prescription model	24
3	Medicated feed prescription model	25
4	Veterinarian vignette model	26
5	Interaction of AMR with elements in the physical environment	58
6	One Health scheme by OIE and EC	72
7	Number of antimicrobial packages consumed by humans and swine, in LVTR (2013)	76
8	Amounts (in tons) of antimicrobials consumed by humans and swine, in LVTR (2013)	77
9	The four most used antimicrobial classes in swine, in LVTR (2013)	77
10	The four most used antimicrobial classes in humans, in LVTR (2013)	78
11	Antibiotic classes sold by regions in 2008	126
12	Antibiotic classes sold by regions in 2009	126
13	Veterinary antibiotic sales comparison between years 2008 and 2009	127
14	Percentage of oral and injectable forms of veterinary antibiotics consumed by the population sample, per pig life cycles in 2013	143
15	Proportion of antibiotic active substance total sales and quantities (in tons) consumed by pigs (study sample and extrapolated national pig population) in Portugal in 2013	145
16	Productive Tree in a Pig herd.	157
17	Antimicrobial consumption distributed by class in a pig life cycle: (A) piglets, (B) sows and (C) fattening pig. Data collected in Portugal in 2013.	161
18	Antimicrobials administrated to the studied pigs population. The colour scheme follows the antibiotic consumption represented in Figure 17.	162
19	Distribution of sales of veterinary antimicrobial medicines agents for food-producing animals (mg/PCU), by pharmaceutical form, by country, for 2013. (ESVAC).	172
20	Oral solutions, oral powders and premixes as percentages of total sales, (mg/PCU), of veterinary antimicrobial agents for food-producing animals by country, for 2013. ESVAC	172
21	Certificate of medicated feed intra-Community trade.	202

Tables Index

Nº	Description	Page
1	List of pharmacological active substances with fixed Community MRLs.	40
2	Number of antimicrobial packages sold for human and for swine use and amounts of the antimicrobial classes consumed in LVTR in 2013.	79
3	European Network of Antimicrobial Resistance Surveillance.	95
4	Veterinary medicine classes and respective ATC vet code as adopted for model 2006/2007.	119
5	Grouping of 2008/2009 data into antibiotic classes.	122
6	Kilograms of antibiotic veterinary medicines sold in 2006 and 2007.	123
7	Quantities of antibiotic classes sold in 2008.	124
8	Quantities of antibiotic classes sold in 2009.	125
9	Quantities and target species of the antibiotic mostly sold in 2008 and 2009.	127
10	Human and swine consumption of antibiotic classes, in LVTR, in 2013.	138
11	Information related to antimicrobial resistance of 21 <i>E. coli</i> strains, isolated from swine suspected from enteric pathology in Portugal, in 2013.	140
12	Quantities (in tons) of active substances consumed, by the population sample, per pig life cycles in 2013.	144
13	Tons of active substances consumed, by extrapolation, during the life cycles of pig production in Portugal in 2013.	145
14	Pig productive scheme.	158
15	Tons of active substances consumed, by extrapolation, during the life cycles of pig production in Portugal in 2013.	160
16	Results of the Sampling and Testing Program Source: EMA reports.	176